

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-118819
(43)Date of publication of application : 30.04.1999

(51)Int. CI. G01P 5/20
G01N 1/00
G01N 15/00
G01N 33/483
// G01N 33/49

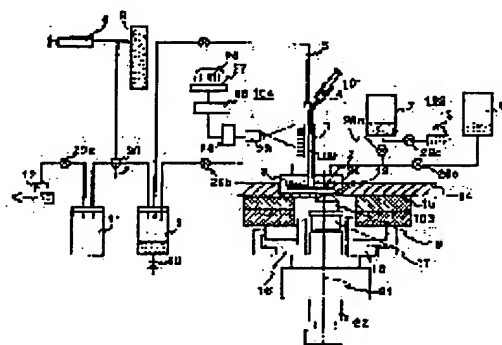
(21)Application number : 09-278742 (71)Applicant : HITACHI HARAMACHI
SEMICONDUCTOR LTD
(22)Date of filing : 13.10.1997 (72)Inventor : FUJIEDA SADA0
HASHIMOTO TOMOHIDE
MONMA MASATO
TAMURA MASATAKA
MAKINO TETSUYA

(54) MEASURING METHOD AND DEVICE OF FLOW CHARACTERISTIC OF CELL AND PARTICLE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the multifunction and improve the accuracy in measurement in the measurement of a flow characteristic by a fine working passage such as a filter, by making a medium of a suspension liquid pass through the passage before a sample suspension liquid is passed therethrough.

SOLUTION: A flowing characteristic measuring device for blood cells or the like, comprises a measuring part 100 comprising a syringe 1 and a filter 2, a medium or sample suspension liquid supply part 101 as an injector 4, a filter chip washing liquid supply part 102, a microscopic observation part 103, a retrieving and filing system part 104, and the like. The medium and then the sample suspension liquid are made to pass through the filter 2 through the syringe 1 by using the injector 4. On this occasion, the filter passage is prevented from exposed to the air by a specific method. The passing speed of the suspension liquid is taken by a detection camera 23, and the behavior of the cells or the like passing through the filter passage is taken by a camera of high-performance 22, and they are processed in the system part 104. By horizontally mounting the syringe 1, the generation of the pressure difference by the change of the liquid face can be prevented.



BEST AVAILABLE COPY

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	13. 10. 1997
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	2954113
[Date of registration]	16. 07. 1999
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of extinction of right]	

Copyright (C); 1998, 2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-118819

(43) 公開日 平成11年(1999) 4月30日

(51) Int. Cl. ⁴	識別記号	P I	
G 0 1 P 5/20		G 0 1 P 5/20	E
G 0 1 N 1/00	1 0 1	G 0 1 N 1/00	1 0 1 M
15/00		15/00	Z
33/483		33/483	C
// G 0 1 N 33/49		33/49	H
		審査請求 有	請求項の数10 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平9-278742

(22) 出願日 平成9年(1997)10月13日

(71) 出願人 000233273

日立原町電子工業株式会社

茨城県日立市弁天町3丁目10番2号

(72) 発明者 藤枝 貞雄

茨城県日立市弁天町三丁目10番2号 日立

原町電子工業株式会社内

(72) 発明者 橋本 友秀

茨城県日立市弁天町三丁目10番2号 日立

原町電子工業株式会社内

(72) 発明者 門馬 正人

茨城県日立市弁天町三丁目10番2号 日立

原町電子工業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 高田 幸彦 (外1名)

最終頁に続く

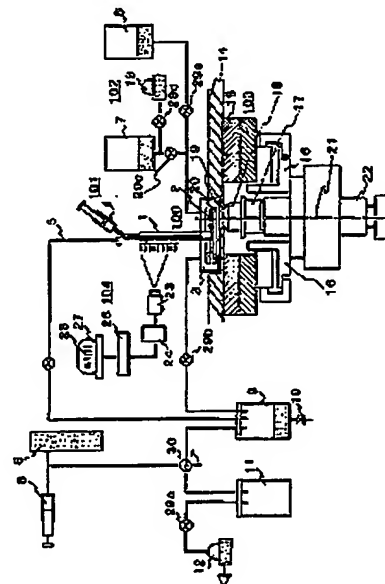
(54) 【発明の名称】 細胞および粒子の流れ特性測定方法ならびに測定装置

(57) 【要約】

【課題】血液およびバイオなどの細胞および粒子の流れ特性測定もしくは挙動状態を精度よく測定することのできる測定方法および測定装置を提供することを目的とする。

【解決手段】フィルタあるいは微細回路のような微細加工流路が形成された水晶等からなる透明の基板と、これを受納したホルダーおよびホルダーに接続されたシリンジとから測定部を形成し、前記微細加工流路に対する吸引または加圧機構ならびに洗浄するための液体を流すための洗浄液供給部を設け、前記下側基板の下側にこれに対峙して顕微鏡をその支点と観察点とを一致させて設けた。また、媒体等と試料懸遊液とを空気層の形成されない連続した注入方法により注入するようにした。

図 1



(2)

特開平11-118819

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】吸引圧力あるいは加圧下で、フィルタあるいは微細回路のような微細加工流路を通過する細胞および粒子浮遊液の通過速度によって、細胞および粒子の流れ特性を測定するにあたり、測定すべき前記浮遊液の通過前に該微細加工流路に前記浮遊液の媒体または細胞および粒子を浮遊させるのに用いる液体を通過させ、その後連続して前記浮遊液を通過させて、前記媒体または液体と前記浮遊液の通過速度をそれぞれ連続して測定することを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定方法。

【請求項2】請求項1において、

前記通過速度を測定するに際して、前記微細加工流路に吸引圧あるいは加圧を用いて、前記媒体または液体を下流側から充満させ、前記微細加工流路を満たした媒体または液体の上流に空気層を置くことなく、前記媒体または液体と前記浮遊液を注入するようにしたことを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定方法。

【請求項3】請求項1において、

前記通過速度を測定するに際して、前記微細加工流路に吸引圧あるいは加圧を用いて前記媒体または液体を下流側から充満させ、前記微細加工流路を満たした媒体または液体の上流に空気層を置くことなく前記浮遊液を注入するようにしたことを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定方法。

【請求項4】請求項1から3のいずれかにおいて、

三方活栓を用いて注入した媒体または液体および前記浮遊液を測定管内に水平に満たすことにより、前記媒体または液体と前記浮遊液の通過速度を圧力差一定で測定することを特徴とする細胞もしくは粒子の流れ特性測定方法。

【請求項5】請求項1から4のいずれかにおいて、

前記微細加工流路を通過する媒体または液体および浮遊液の通過速度を、該浮遊液の上流側端面ないしその上流さらに下流に注入した媒体または液体の上流端面の移動速度の光学的あるいはテレビ画像的測定から測定することを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定方法。

【請求項6】吸引圧力あるいは加圧下で、フィルタあるいは微細回路のような微細加工流路を通過する細胞および粒子浮遊液の通過速度によって細胞および粒子の流れ特性を測定するにあたり、測定すべき前記浮遊液の通過前に該微細加工流路に前記浮遊液の媒体または細胞および粒子を浮遊させるのに用いる液体を通過させ、その後連続して前記浮遊液を通過させて、前記媒体または液体と前記浮遊液の通過速度をそれぞれ連続して測定し、前記微細加工流路をシリコン基板と水晶もしくはガラスなどの透明な材料基板で形成して、前記浮遊液の細胞および粒子の通過状態を顕微鏡で同時に観察することを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定方法。

【請求項7】請求項1から6のいずれかにおいて、

前記微細加工流路を通過する前記浮遊液の挙動状態を画

2

像に取り、該画像をファイリングすることを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定方法。

【請求項8】フィルタあるいは微細回路のような微細加工流路が形成された水晶等からなる透明な基板と、これを収納したホルダおよびホルダに接続された試料浮遊液注入装置とから測定部を形成し、前記微細加工流路に対する吸引または加圧機構ならびに洗浄するための液体を流すための洗浄液供給部を設け、前記下側基板の下側にこれに對峙して顕微鏡をその支点と観察点とを一致させて設けたことを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定装置。

【請求項9】請求項8において、

前記微細加工流路を流れる浮遊液の挙動状態を示す画像を形成する手段と、この画像をファイリングするファイリングシステムを備えたことを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定装置。

【請求項10】フィルタあるいは微細回路のような微細加工流路を形成した基板と、これを保持するホルダと、水平配置され、該ホルダに接続された試料浮遊液注入装置とより測定部を形成し、前記微細加工流路に対する吸引または加圧機構ならびに洗浄するための液体を流す洗浄液供給部を設け、前記測定部に近接して顕微鏡を設け、前記シリッジ、測定部および洗浄液供給部の切替えを行う三方活栓ならびにその制御装置とを設けたことを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、細胞および粒子の流れ特性の測定方法および測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】特公昭63-4146号公報には、フィルタを収納したホルダおよびホルダに接続された血液注入器から成る測定部、測定部を洗浄するための生理食塩液供給部、吸引圧付加機構、前記の測定部、生理食塩液供給部および吸引圧付加機構のそれぞれの間に挿入された弁、および生理食塩液により測定部を洗浄する洗浄工程、注入器からフィルタを通して血液を通過させる測定工程そして残留血液を生理食塩液で流出させる洗浄排出工程をバルブの操作による吸引圧付加機構との接続により順次切替えるための制御部とから成る赤血球変形能測定装置が記載されている。

【0003】また、この公報には、フィルタを通過することにより起る血液量の変化を光学的に測定するための光電検知装置を測定部に設けることが記載されている。

【0004】特開平2-130471号公報には、表面に微細な溝を有して成る第1の基板と、上記溝を有する第1の基板の表面に接合される平面を有する第2の基板とから成り、上記第1の基板と上記第2の基板との接合部に上記溝によって形成される空間を血液の流路とする血液フィルタが記載されている。

(3)

特開平11-118819

3

【0005】更に、前記血液フィルタにおいて、上記第1の基板がシリコン単結晶から成る血液フィルタが記載され、上記第2の基板が透明である血液フィルタが記載されている。

【0006】特開平3-257366号公報には、一端部に流入口を有し、他端部に流出口を有する窪みを複数個並列配置し、かつこの窪み相互を区画する壁部に、前記流入口と流出口とを結ぶ直線に対しほぼ直交する方向において、窪み相互を連通する微小な溝を有してなる第1の基板と上記第1の基板の表面に接合しない圧着される平面を有する第2の基板とからなり、上記第1の基板と第2の基板の接合部ないし圧着部に上記窪みおよび溝によって形成される空間を流路として有する血液回路が記載されている。前記溝の幅、深さあるいは形状のいずれかあるいは全てを赤血球、白血球あるいは血小板のいずれかの大きさと形状に合わせることで、この溝により形成される流路の各血球に対する通過抵抗を異ならしめる、もしくはこの溝により形成される流路を通過できる血球を限定する血液回路が配置されている。赤血球、白血球および血小板のいずれかの大きさと形状に合わせた溝が複数個配置されているものであり、赤血球、白血球および血小板にそれぞれ適合した3種類の溝が配置されており、並列配置された複数個の窪みおよびこの窪み相互を区画する壁部に形成された微小な溝よりなる組合せが複数形成されており、各組合せにおける溝はそれぞれ異なる血液成分に適合したものとされ、ある血液回路が配置されている。

【0007】更に、溝内には狭隙部が多段に設けられている血液回路が配置されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】従来の測定方法および装置は、基本的な測定を可能にする機能を有しているが、多機能化および測定精度向上が要求されるに至っている。

【0009】血液およびバイオなどの細胞あるいは粒子の流れ特性測定もしくは挙動状態を精度よく測定し、かつ再現性の向上を図ることが本発明の重要な課題である。

【0010】本発明は、試料浮遊液の注入方法を改善した細胞および粒子の流れ特性測定方法および測定装置を提供することを目的とする。

【0011】本発明は、さらに流路レイアウトを改善し、試料（流路）を数倍に増やして測定時間を短縮させ、かつ試料浮遊液を連続的に測定し、酸素（空気）に接触されぬ工夫を図り測定方法、装置の機能向上を図ることを目的とする。

【0012】更に本発明は、試料浮遊液の注入方法を改善し、圧力差一定で試料浮遊液を連続的に測定することのできる測定方法および測定装置を提供することを目的とする。

4

【0013】更に本発明は、フィルタなどの流路を通過する細胞または粒子の挙動状態をリアルに観察できるようにした測定方法または測定装置を提供することを目的とする。

【0014】

【課題を解決するための手段】前述した課題を解決するため、本発明は次に示す手段を提案する。

【0015】1 吸引圧力下あるいは加圧下で、微細加工流路例えばフィルタないし回路を通過する細胞および粒子浮遊液の通過速度によって、細胞および粒子の流れ特性を測定するにあたり、測定すべき試料浮遊液の通過前に該微細加工流路に試料浮遊液の媒体または粒子を浮遊させるのに用いた液体を通過させ、その後連続して試料浮遊液を通過させることで媒体と試料浮遊液の通過速度をそれぞれ連続して測定する細胞および粒子の流れ特性測定方法。

【0016】2 記載の媒体と試料浮遊液の通過速度を測定するに際して、該微細加工流路に吸引圧あるいは加圧を用いて媒体を下流側から充填させ、さらに該微細加工流路を満たした媒体の上流に空気層を置くことなく媒体と試料浮遊液を注入することで、媒体および試料浮遊液の通過前に該微細加工流路が空気に露出されることを防ぐ測定方法。

【0017】3 媒体を下流側から充填させ、更に試料を注入させるに際して、三方活栓等を用い注入した媒体および試料を水平に測定管内に満たすことにより、媒体と試料浮遊液の通過速度を圧力差一定で測定する方法。

【0018】4 媒体の充填において、充填量を媒体の測定量分だけ増やして媒体の注入を省くことを可能にする測定方法。

【0019】5 該微細加工流路を通過する媒体および試料浮遊液の通過速度を、試料浮遊液の上流側側面ないしその上流にさらに重ねて注入した媒体の上流側端面の移動速度の光電的あるいはテレビ画像的測定から測定する測定方法。

【0020】6 微細加工流路例えばフィルタないし回路にシリコン基板の他透明な材料基板例えば、水晶またはガラスなど使用し、透過状態で細胞および粒子浮遊液の通過状態を測定する測定方法。

【0021】7 フィルタを通過する細胞および粒子の挙動状態を同時に観測し、必要に応じその画像をファイリングする測定方法。

【0022】8 フィルタを通過する細胞および浮遊液の挙動を顕微鏡を介してリアルに観察するにあたり、画像のブレ等防止するため、顕微鏡機構を逆さまに取り付け顕微鏡の支点と観察点を一致させる機構とした測定装置。

【0023】具体的には、次に掲げる特性測定装置および測定方法を提供する。

【0024】フィルタあるいは微細回路のような微細加工

(4)

特開平11-118819

5

工流路を形成し、少なくとも下側基板には透明材料が使用された微細加工流路形成体、これを収納したホルダおよびホルダに接続されたシリンジなどからなる試料浮遊液注入装置とから測定部を形成し、前記微細加工流路に対する吸引または加圧機構ならびに洗浄するための液体を流すための洗浄液供給部を設け、前記下側基板の下側にこれに対峙して顕微鏡をその支点と観察点とを一致させて設けたことを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定装置および測定方法。

【0025】前記微細加工流路を流れる浮遊液の挙動状態を示す画像を形成する手段と、この画像をファイリングするファイリングシステムとを備えたことを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定装置および測定方法。

【0026】フィルタあるいは微細回路のような微細加工流路を形成した基板と、これを保持するホルダと、水平配置され、該ホルダに接続された試料浮遊液注入装置から測定部を形成し、前記微細加工流路に対する吸引または加圧機構ならびに洗浄するための液体を流す洗浄液供給部を設け、前記測定部に近接して顕微鏡を設け、前記シリンジ、測定部および洗浄液供給部の切替えを行う三方活栓ならびにその制御装置とを設けたことを特徴とする細胞および粒子の流れ特性測定装置および測定方法。

【0027】

【発明の実施の形態】以下、本発明にかかる実施例を図面に基づいて説明する。

【0028】図1は、本発明実施例の装置構成を示す。

【0029】装置は、大別し測定部100、媒体または試料浮遊液供給部101、フィルタチップ洗浄液供給部102、吸引および加圧付加機構および各部間を流れる液の方向を各工程に応じて切り替えるための電磁弁部29ならびに顕微鏡観察部103、画像処理を含めた検索、ファイリングシステム部104から構成されている。

【0030】測定部100は、目盛が刻まれたシリンジ1およびフィルタ2を収納したホルダ3よりなり、媒体または試料浮遊液供給部101は注入器4からなり、シリンジ1の上部より媒体または試料浮遊液を注入器4より容易に供給できる。かつ、吸引ノズル管5との追結および取外しが自由にできる構造となっている。

【0031】フィルタチップ洗浄液供給部102は、媒体供給部タンク6とフィルタチップ洗浄液供給部タンク7とを備え、吸引圧力がコントロール可能な吸引ポンプ12および加圧がコントロール可能な加圧ポンプ13が、電磁弁29a, b, c, d, eを介して接続される。加えて、排水タンク9と配水管10および引圧バッファタンク11と可変吸引マノメータ8と三方弁30とを備えている。

【0032】フィルタチップの流路部に付着した懸渣を除去のため、洗浄液タンク7の洗浄液をフィルタ2を取

6

納するホルダ3に充填させ、数分間滞留させた後、測定時の吸引圧より高い圧力を加圧ポンプ13で加え、排出タンク9をパスさせ、排出管10より排出させる。

【0033】フィルタ2を通過する細胞または試料浮遊液の通過速度を光学的に測定するため、シリンジ1からフィルタ2を通過する細胞および試料浮遊液の液面の変化を検出カメラ23で捉え、モニタテレビ27に予めシリンジの目盛25と等間隔に表示された目盛をおよび検出位置マーク28に画像処理ユニット24で処理された液面変化画像を出力し、液面の通過する時間を検知する。

【0034】顕微鏡観察部103は顕微鏡17から構成される。顕微鏡は周知のようにXYステージ15、2軸可変機構16および対物レンズ18を備える。

【0035】顕微鏡17をホルダ3をセットするベース14に逆さまに取り付け、顕微鏡の支点21と観察点19を一致させ画像のブレを防止する。更に、フィルタ2の下方には透明板（ガラス板）が配してあり、フィルタ流路を通過する細胞または、試料浮遊液の挙動状態を高倍率カメラ22で捉える。その測定結果をモニタテレビ27に写し出し、パソコン26で図表化、検索、ファイリングするようにしている。このようにして画像処理を含めた検索、ファイリングシステム部104が構成される。

【0036】図2は、他の実施例にかかる装置構成を示す。図2は測定部の応用例で図1との違いは、シリンジ1aとシリンジ1bが三方活栓31を介して直結され、かつシリンジ1bが水平になっていることである。これによって媒体等あるいは試料浮遊液を注入し、通過速度を測定するに際して測定時液面変化することがないので、圧力差が生ぜず、スタート時と終了時を同一条件で測定を行うことができる。更に媒体と試料の境界部の双方混合を最少限に抑えることが可能である。他の構成は同じであるので繰り返して説明しない。

【0037】図3は、測定結果のソフト処理フローおよび観察画像のファイルフローを示したものである。ハード部の検出カメラ23および顕微鏡17の観察結果を高倍率カメラ22で捉えた測定結果および画像等を画像処理回路73およびデジタル処理回路75により測定結果を出力すると共に測定結果および観察画像をファイリング78させると共に必要に応じ再出力も可能な機能を有するものである。

【0038】すなわち、ハード部71とソフト部72とからなり、ハード部71で得られた結果が必要な処理がなされ、ファイルされる。図において、検出カメラ23で得られた信号は、ソフト部72の画像処理73に入力され、得られた通過速度信号74はデジタル処理回路75で処理される。その結果は、結果の出力76として表示され、また通過時間表示合成77で表示合成されてファイル78に入れられる。

(5)

特開平11-118819

7

8

【0039】高倍細カメラ22で得られる信号である顕微鏡画像、データ編集、データ処理、大きさ、流れ性などの状態79は、キーボード文字入力80による入力データと共にファイル78に入れられる。またファイル78に記載されているデータと比較される。ファイル78に入力されたデータは結果の出力76として出力・表示される。

【0040】図4は、フィルターチップ41全体を示し、シリコンおよび水晶等基板を使用したフィルタの微細加工の基本構造および流路部（以下V溝と呼称）のレイアウトを示したものである。

【0041】図5は、上部からの図。図6はV溝の拡大図を示したものである。図4において、フィルタチップは井戸部32、V溝33、貫通孔34、コンタクト部35から構成されている。

【0042】図5および図6に示すV溝33は、巾36、深さ37、長さ38で形状が決められる。

【0043】図7および図8は、フィルターチップを使用した微細加工流路のモデルを示すものである。図7(a)は、フィルターチップ41にガラス板20を矢印20

(a)は、フィルターチップ41にガラス板20を矢印方向に重ね密着させ、V溝の流路を形成させ、流路部を流れる細胞および粒子の通過速度を測定すると共に、顕微鏡17で観察する構造を示したものである。図7

(b)はV溝部拡大図を示してあり、V溝33を拡大して示してある。

【0044】図8は、フィルタチップ41にガラス板20を重ね合わせた断面を示す。すなわち、この図は細胞および粒子の流れ状態を示すものであり、細胞および粒子は矢印42で示すように流れる。貫通孔34より矢印方向に細胞および粒子が吸引または加圧により通過するV溝部の形状、寸法、本数を変更することにより、資料の細胞あるいは粒子の大きさ等の変更に対し、最適な流路を提供することが可能である。

【0045】例えば、血液の赤血球の流れ特性を測定するのに、V溝本数が2400本前後であると、全血状態では粘度が高く流れが悪いため、希釈して測定せざるを得ない。血液等細胞の流れ特性を測定するには、より生体に近い状態で測定するのが望ましい。このため、V溝の流路本数を数倍に増やすと、全血状態でも測定可能になる。

【0046】フィルターチップは微細加工のためコスト的に高くなるため、チップサイズをより小さく、かつV溝本数が多いことが望ましい。

【0047】図9および図10は、V溝33のレイアウトを変更し、かつV溝本数を増加した応用例を示したものである。V溝33、貫通孔34、コンタクト部35の変形例をそれぞれ33a、34a、34b、35a、35bとして示す。

【0048】図11、図12および図13は、媒体または試料浮遊液のフィルタ流路の通過速度を圧力差一定で

連続的に測定する機構を示す一例であり、図11は図2に対応し説明のため略して示してある。

【0049】図11において、三方活栓31を使用した媒体および試料浮遊液の注入および通過速度測定機構は三方活栓31の下部に接続されたシリンジ1aと上部に接続された注入管1cおよび側面に水平に接続された目盛付きシリンジ1bさらに媒体または試料浮遊液の流れを検出する光電検知器25および検出カメラ23とフィルタ2とフィルタを収納するホルダ3フィルタの流路部を観察する顕微鏡17とから構成される。この図を元に図12および図13を説明する。

【0050】図12は、三方活栓1個を使用した場合の媒体または試料浮遊液の注入および通過速度を測定する時の状態の例を示す。図12(a)は、媒体48を三方活栓31を介して矢印47方向より、媒体吸引しシリンジ19に充填させる。次に図12(b)で三方活栓31を介して水平に接続されたシリンジ1bに矢印49から試料浮遊液50を注入し、図12(a)で注入された三方活栓上部の媒体と矢印49より注入した試料浮遊液50の余剰分を容器51に押し流し、シリンジ1b内に試料浮遊液のみ充填させる。次に図12(c)の矢印57より第1図の吸引ポンプ12で吸引すると、図12

(c)のシリンジ1bの試料浮遊液の液面が圧力差一定の状態て吸引される。この時シリンジ1bの液端面移動は、図12(c)の矢印53の範囲がシリンジ1aに満たされている媒体の通過速度を表し、矢印54の範囲は試料浮遊液の通過速度を表す。以上のようにして、三方活栓を活用して媒体と試料浮遊液を連続的に測定できるとともに、媒体と試料浮遊液の境界部55の相互混合も最小限に抑えられ、測定精度の向上が図れる。

【0051】図13は三方活栓を2個使用した事例を表すものである。

【0052】この例の特徴は、図13(a)のシリンジ1bに注入する試料浮遊液50を定量にするための機構を有することである。図13(a)の矢印56より吸引し、シリンジ1aに媒体48を満ちし、次に図13

(b)で三方活栓31aと三方活栓31bを切替え矢印57、58より試料浮遊液50を注入、吸引し、シリンジ1bに試料浮遊液を満ちす、次に図13(c)で三方活栓31bを切替え矢印59より媒体48を注入し、シリンジ1cに媒体を満ちす。これによりシリンジ1b内には定量の試料浮遊液が確保される。以下図12と同様方法で図13(d)の矢印61より吸引し媒体と試料浮遊液の通過速度を連続的に、かつ定量を測定する。

【0053】

【発明の効果】このような測定方法および測定装置によれば、1)血液細胞および微粒子の通過速度観察によって赤血球変形性、白血球活性度、血小板凝集能、リポゾームの流動性および微小粒体の流動性を測定することができる。

(5)

特開平11-118819

9

10

【0054】2) 媒体等を通過させ、その後連続して試料浮遊液を通過させるようにしたので、媒体等と浮遊液とを同一条件で測定することができ、測定精度を向上させることができる。

【0055】3) 媒体等と試料浮遊液との間に空気層が置かれることがないため、個々に両者を注入する方法に比べて酸化の影響を極めて少ないものあるいはなくすることができる。

【0056】4) 媒体等および試料浮遊液を注入し、通過速度を測定するに際して、注入するシリンジを水平状態に実施できるため、測定時液面変化がなく、従って圧力差が生じないためスタート時と終了時とを同一条件で測定することができる。

【0057】5) 微細加工流路を通過する細胞または粒子浮遊液の流れ状態をテレビモニタ画像などで観察するにあたり、顕微鏡の取り付け支点と観察点を同一にして共振状態としたために数百〜数千倍に拡大画像としても画像ブレがなく、鮮明度を向上させることができる。すなわち、試料浮遊液の挙動状態を顕微鏡を介して観察するにあたって、観察部のブレを極力少なくするために観察部ベースと一体で、顕微鏡を逆さまの状態に取り付けて共振状態とすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例の装置構成図。

【図2】本発明の他の実施例の装置構成図。

【図3】計測および処理を示すブロック図。

【図4】一部品である基板を示す図。

* 【図5】図4の平面図。

【図6】図4の側面図。

【図7】微細加工流路モデル図。

【図8】図7の一部詳細図。

【図9】基板の応用例図。

【図10】基板の応用例図。

【図11】通過速度測定機構の一例で図2に対応する図。

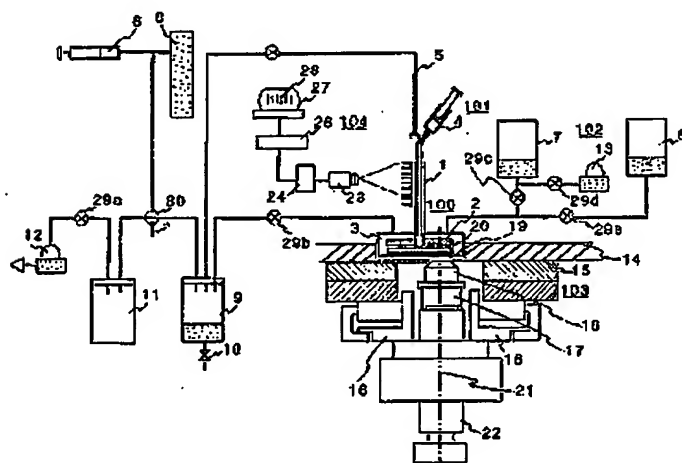
【図12】使用液体の注入・吸引測定時の状態説明の一例を示す図。

【図13】使用液体の注入・吸引測定時の状態説明の他の例を示す図。

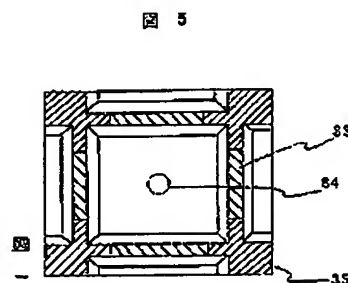
【符号の説明】

1…シリンジ、2…フィルタ、3…ホルダ、4…注入器、5…吸引ノズル、6…媒体供給部タンク、7…フィルタチップ洗浄液供給部タンク、8…可変吸引マノメータ、9…排水タンク、12…吸引ポンプ、13…加圧ポンプ、14…ベース、15…X-Yステージ、16…2軸可変機構、17…顕微鏡、18…対物レンズ、19…観察点、20…透明板、21…顕微鏡支点、22…高精度カメラ、23…検出用カメラ、24…画像処理ユニット、27…モニタテレビ、28…目盛および検出位置マーク、29…電磁弁、30…三方弁、31…三方活栓、100…測定部、101…媒体または試料浮遊液供給部、102…フィルタチップ洗浄液供給部、103…顕微鏡観察部、104…画像処理を含めた検索、ファイリングシステム部。

【図1】

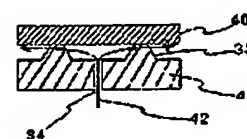


【図5】



【図8】

図 8



JP,11-118819,A

STANDARD ZOOM-UP ROTATION No Rotation REVERSAL

RELOAD

PREVIOUS PAGE

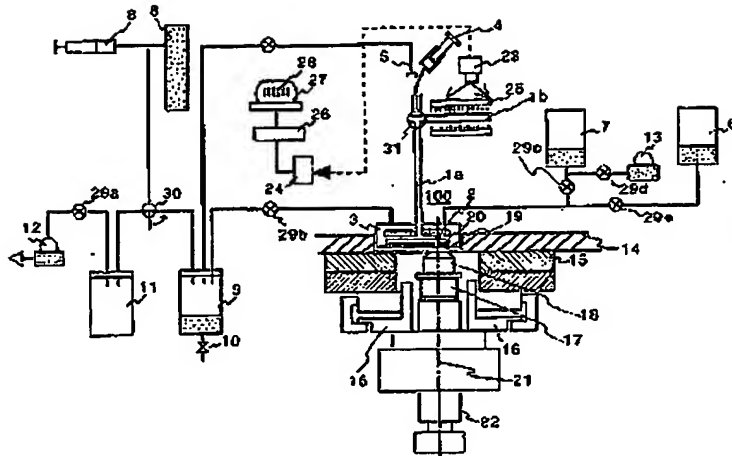
NEXT PAGE

DETAIL

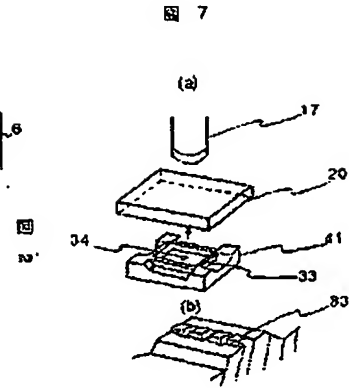
(7)

特開平11-118819

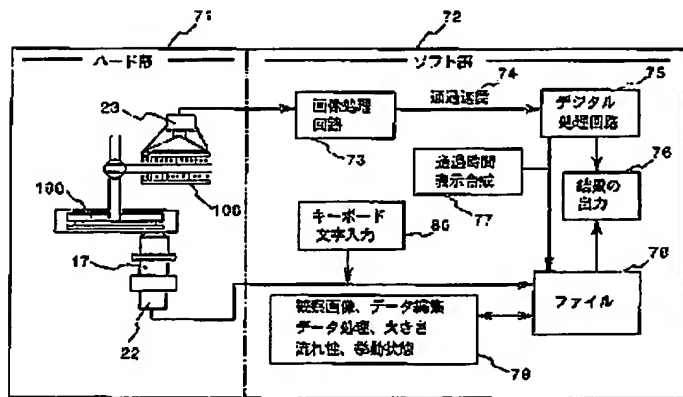
【図2】



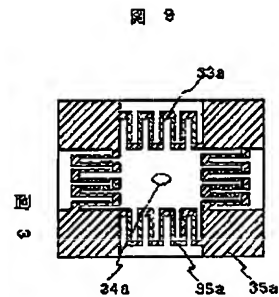
【図7】



【図3】

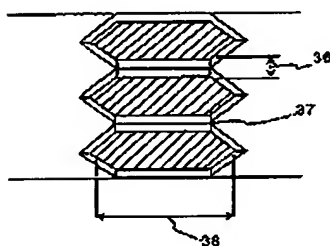


【図9】



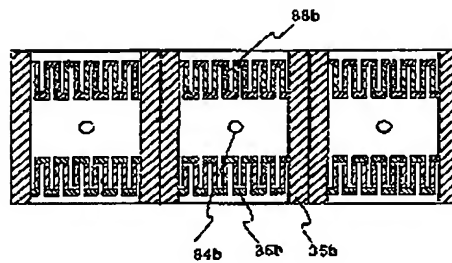
【図6】

図 6



【図10】

図 10

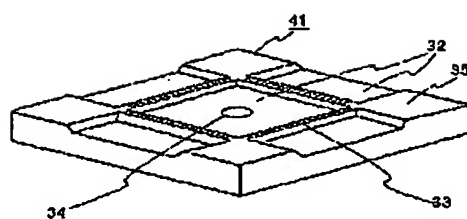


(8)

特開平11-118819

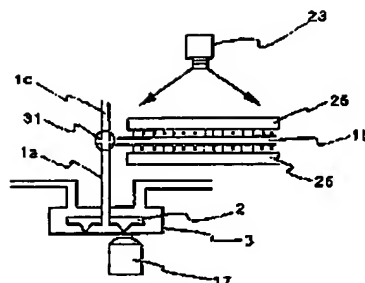
【図4】

図 4



【図11】

図 11



【図12】

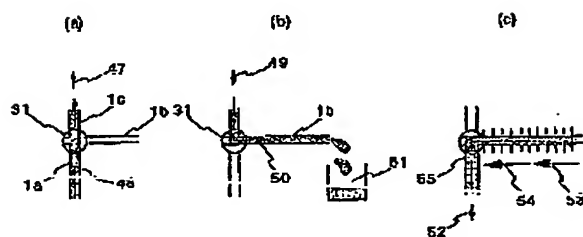


図 12

【図13】

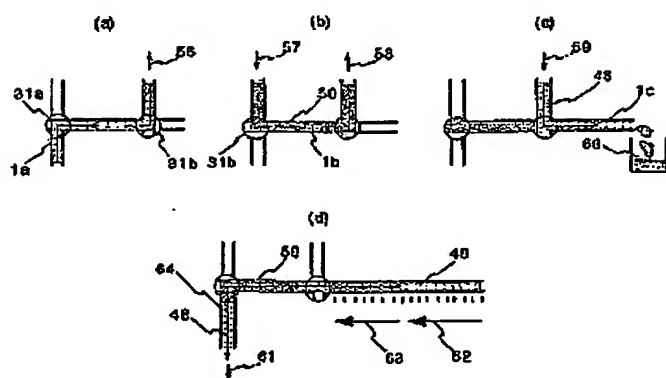
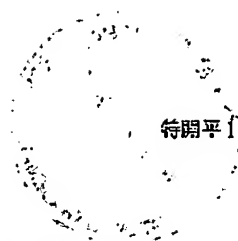


図 13

(9)



特開平 11-118819

フロントページの続き

(72)発明者 田村 正孝

茨城県日立市弁天町三丁目10番2号 日立
原町電子工業株式会社内

(72)発明者 牧野 鉄也

茨城県日立市弁天町三丁目10番2号 日立
原町電子工業株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.